GENERAL PHARMA(4)

الـنهاردة ان شاء الله اخر جزء في الـ pharmacokinetics هنتكلم كمان عن الـ pharmacodynamic

احنا في الـ pharmakinetics الـ absorption وعرفنا كل حاجة ليها علاقة والـfactors اتكلمنا كمان عن الـ Distribution وكمان الـ metabolism وان الـهدف منه اني احول الأدوية الـلي lipophilic ل أدوية بتدوب في الـماء وبالـتالـي اعرف اعملها execretion عرفنا انواع الـتفاعل الـكيميائي (Biotrasformation Reaction)

phase I (Non synthetic)

والدوا بـ يتعرض فيها:

1) Oxidation.
2) Reduction.
3) Hydrolysis.

والـتغيرات ليه عملت Inactivation واحتمالـ .activation لو كان prodrug وممكن يبني Toxic metabolitesوده مش وارد.

PHASE II (SYNTHETIC) – (CHEMICAL REACTION)

ان الـ liver بيحط مواد كيميائية علي الـدوا ممكن تكون:

1) glucuronic acid
2) acetic acid
3) methylation
4) glycine
5) sulfate

كنا فاكرين ان كده بيحصل للدوا Inactivation لغايه ما اكتشفنا ان الـ **Morphine** لما يحصل conjucation with glucuronic acidبيبقي **more active**

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

واتكلمنا عن الـ Hepatic microsomal enzymes
ان فيه أدوية بنديها تكسير الـدوا (activatin) وأدوية بتقلل تكسير لأدوية تانيه ((Inhibitors
واني لما بدي دوا activators لازم أزود جرعة الـدوا ولما بدي دوا Inhibitors لازم أقلل الـجرعة للدوا عشانavoid toxicity.

واتكلمنا عن عوامل تانية زي الـ genetic factor ، sex، . age نهاية الـموضوع كله بقي اني عايز اعمل execretion للدوا ده واخرجه بره جسمي – excretion – clearance eliminationعندنا طرق كتير:

1) Renal
2) LUNG (RESPIRATORY SYSTEM)
وده لأقل اهمية
3) GIT
4) SKIN GLAND (SWEET GLAND –MAMMARY GLAND)

معظم الأدوية لـ anathesia للتخدير بأخدها بالـ inhalation وبتخلص منها برضه عن طريق الـتنفس، أدوية الـتخدير بديها بالـ Inhalation من الـ cortisol للي موجود فيه الـدوا لل lung بتاعت الـعيان ومنها لل systemic circulation لل surface area الـكبير بتاعت الـ alveoli وكمان نتيجة لل vascularity الـعالـية وبعد كده توصل للBrain ، الـدوا مشي في الـطريقة دي بسبب الـpressure gradient .
لما أقفل الـدوا الـcortisol ا لدوا يرجع تاني من الـ Brain لل systemic circulation وبديها لل alveoliوبعد كده خارج الـجسم حتي تلاقي الـعيان الـلي طالـع من الـعمليات ريحة نفسه بينج نتيجة الـتخدير.

نبدأ بالـ excretion renal
الـلي بيحصل renal excretion لازم تكون يكون nonvolatile سواء الـدوا نفسه او الـ metabolismبتاعه طبعا لازم يكون non volatile والأ كان حصله excretion بالـ lung الـدوا بيحصله excretion عن طريق الـ kidney نتيجة تلات حاجات.

1) أول حاجة الـ filtration وطبعا احنا عارفين انها عمليه passive بتم عن طريق الـ osmotic gradient ومش محتاجة energy ولا carrier طيب ايه شرطها؟

1) Small MW
2)water soluble
3)free from plama protein

2) بعد ما الـدوا يدخل جوه الـ PCT ممكن Reabsorption عن طريقة الـخلايا بتاعت الـ PCT ويرجع تاني لل circulation وده طبعا لو lipid soluble ومتعملهوش metabolism يعني شكل الـدوا فضل(unchanged) .
لأننا عارفين ان الـدوا الـلي بينزل في الـ urineلأنه water soluble أو lipid لكن اتعمله metabolism الـلي بيقرأ من مراجع الـ reabsorption بيحصل غالـبا في DCT مش PCT لأن تركيزه بيبقي أعلي عندها.

3) (excretion) active tubular secretion

و هنا الـدوا بيتسحب من الـ blood vessels ويروح لداخل الـ lumin بتاع الـ neohron وطالـما قولنا active يبقي محتاجين

1) Energy
2) carrier

وطالـما محتاجة carrier يبقي معرضة ان يحصلها saturation .
الأدوية الـلي بيحصلها ACTIVE TUBULAR SECRETION

1) ACIDIC DRUG

منهم واحد PROBENECID وده بيساعد علي نزول URIC ACID في الـURINE
اتنين PENICILLIN
تلاتة LOOP DIRUCTICS FRUSMIDE (LASIX)
بيقلل الـضغط بحتاجه في عيان لما عنده HYOERTENSION أو HEART FAILURE مش بيشتغل في الـدم بيشتغل بس في THICK LOOP OF HENLE .
بالـنسبة لل probenecid لو الـ uric acid زاد في الـدم يعمل hyperuricemia ولو اترسب في الـمفاصل يعمل acute gout attack في الـprobeneiod ب يقلل حدوث الـattack ديه

كل الـ acidic drugs ليهم carrier واحد بس فلو اديتهم مع بعض يحصل ما بينهم وبين الـ carrier competition.

طيب لو اخدتهم probenecid واخدت معاه penicillin ايه اللي هيحصل؟
مع العلم ان الـ carrier بيحب الـ probenecid أكتر مع الـpenicillin ؟
وده كويس ولا وحش؟

لما أدي penicillin بس بعد ربع ساعة هلاقيه لأن الـcarrierب يشيل الـ peneciilin وهينزله في الـ.. urine. لمن لو أديت peneciilin مع probenecid الـ carrier هيشتغل عن الـ peneciilin وهيمسك في الـ probenecid وبالتالي هطول عمر الـ penicillin طيب نفس الكلام بس مع propenecidوfrusemide
ده كويس ولا لأ؟.

هيحصل نفس الكلام والـ carrier هيسيب الـ frusamide وهيمسك في الـ propencidوبالتالي الـfrusmide ه يزيد في الدم. ..المره ديه بقي مش كويس لأن الـ frusamide مش بيشتغل في الدم ولازم يدخل عند thick ascending loop of Henle عشان يعرف يشتغل.
فنفس الكلام مع الـ basic drugs طيب مين الـ weak basic drugs اللي بيحصلها excretion بالـactive tubular

1) **diogoxin**
2) **Quinidine**

بتعالج لخبطة ضربات القلب لدرجة ان الأدوية الجديدة بيسميها Quidine like .
طيب ايه بقا اللي هيحصل لو ادينا guanidine معdigoxin؟!
الـ carrier بيحب يمسك في الـ guanidine أكتر من الـ diagoxin وبالتاليdiagoxin ه يزيد في الدم ومش هيعرف ينزل ولأن الفرق بين الـ therapeutic وtoxic level .
قليل اوي في حالة الـ diogixin فأنا كده ممكن اتعرض ل diagoxin toxicity .
وبالتالي موضوع الـ competition بيختلف في كونه مفيد ولا لأ؟ !
علي حسب الأدوية

Clearance

نتابع مع بعض من الكتاب صفحة 11 هنلاقي عنوان الـ clearance معناها ايه ؟ !
يعني ايه لما أقول الـ clearance لدوا 20 ml\hour معناها ان كل ساعة بيحصل clearance للدوا عقار 20ml من الـ fluidاللي موجود في جسمي، هو ده المعني الحقيقي لل clearance مقدار معين من سوائل جسمي ## في وحدة الزمن.

خدنا أول طريقة renal في نقطة رقم 5 اللي هي change in the urine
ان الدوا شبه فكرة لما يبقي موجود في وسط زيه يبقي non ionized يعني water soluble و lipid insoluble
بالنسبة للـ aspirin هنعرف قدام ان نسبة كبيرة جدا منه بتتكسر بالـ liver وبيحصلها metabolism و تتحول لـ water soluble لكن فيه حبة هينزلو في الـ urine كـ acidic unchanged
طيب وبما ان الـslightly acidic → urine وبالتالي جزء من الـ aspirin هيبقي unionized ويحصلهاreabsorption.
لو جرعة الـ aspirinعادية مش هتاثر وشوية شوية هتنزل في الـ urineلكن لو حد واخد aspirinبـ toxic dose مش هعرف اتخلص منها لأنها كل شوية بيحصلها reabsorbtion وترجع للجسم طيب اعمل ايه؟
الحل اني أخلي الـ alkaline → urineعن طريق

a) Na acetate
b) Na Bicarbonate
c) Na citrare

الـ basic drugs زي الـ amphetamine وده من الحاجات اللي تؤدي للإدمان لأن المدمن بقرص بعدين ب اتنين بعدين بعشرة لأن الجرعة مبقتش توصله للمزاج اللي كان بيوصله قبل كده (Tolerance) لغاية شوية شويه هيوصل لل toxic dose وعشان كده بيقولوا ان المدمنين يا اما يموتوا يا اما يتحبسوا لما يسرقوا عسان يعملوا دماغ، المهم يعني اعمل ايه في اللي واخد amphetamine بـ toxic dose و لأن الـ slightly acidic → urine
هخليه acidic جامد بقي عن طريق NH_4CL & Vitamin c

فيه بعض الأدوية بتنزل زي ما هي في الـ urine والـ liver مش بياثر عليها خالص دي انهي أدوية؟

أكيد الـ water soluble الأدوية ديه لما بديها بخلي بالـي من الـ kidney functionلأنها معتمده اولا واخيرا علي الـkidney بأنها تعملها clearance
لأن لو الـkidneyفيها مشكله الـدوا مش هيعرف ينزل طيب ايه الحل؟
حاجة اسمها dose adjustment عن طريقة معادلة الـ creatinine clearance أعرف الـجرعة اللـي الـمفروض اديها واحد الـkidney بتاعته بايظة هياخد جرعة أقل.

كتاب الـقسم كاتب nadolol والـقاعدة بتقول أي دوا اخرة lol يعني يبقي lipid soluble يعني
1)GIT يحصله إمتصاص كويس
2) يعدي الـ BBB
3) يحصله liver metabolism
ما عدا 3B-Blockers اختصارهم كلمةNAS

Sotolol & nadolol & atenolol → water soluble B- Blockers

عيان عنده hypertension و عايز اديله B-blockers عملتله kidney function كات كويسه و عملته liver function طلعت مش كويسه اعمل ايه؟
عندى حبه lipid soluble B-blockers
وحبه water soluble B-blockers
لان الـ liver مش متظبط و الـ kidney تمام يبقى هديله B-blockers من الـلى هى water soluble
طيب نفترض الـعكس ان الـ liver هو الـلى سليم و الـ kidney هى الـلى بايظه؟
هديه B-blockers من الـلى هى lipid soluble طيب هو كده مش هيتحول ل water soluble و مش هيعرفوا ينزلوا لان الـ kidney مش متظبطه؟
لأ مش مشكله الـمهم انهم اتحولوا ل inactive form ينزلوا بقا ولا لأ مش مشكله

عندى دوا اسمه Gallamine

و ده بيتاخد فى الـعمليات الـجراحيه و بيشتغل ك smooth muscle relaxant و بيحصله excretionعن طريق الـ Kidney و بيطول شويه عن الـ succinylcholine الـلى برضه عباره عن smooth muscle relaxant مش بيحصله excretion لكن بيحصله inactivation عن طريق الـ pseudocholine esterase فا يدوبك 5 دقايق و تلاقيه وقف.

امتى الأقى عيان اديته Gallamine دخل فى Respiratory failure ؟
لما الـ kidney بتاعته متبقاش سليمه و بالـتالـى مش هعرف اعمل Excretion للـ gallamine
كان فيه سؤالـ جيه اخر الـسنه بيقول

what is the effect of PH of the medium on drug excretion and absorption

هتكلم هنا من اول انى انا عندى 1- weak basic drugs 2- weak acidic drugs
و ان كل واحد لما يتحط فى medium معين هيبقى ionized or not و تأثير ده فى
الـ absorption و الـ Excretion واقول امثله لكل واحد.

الـ Route الـتانى و هو الـ lung elimination of volatine drugs

الطريق الـتالت هو الـ (GIT (alimentary tract

- excreted in saliva → قليله كميته لان قليله اهميته
- excreted in stomach
- excreted in bile
- excreted in stool → الأخر فى stool الـ فى فتنزل GIT الـ فى حاجه اى محصلهاش

Saliva

اول حاجه هنتكلم عنها الـSaliva ، كتاب الـقسم كاتب morphine هنقول عنه قصه دلوقتى
aspirin مش مهم، iodine علاج للـ thyroid و الـحكة
و فيه واحد اسمه Rifampicin
و ده بيحصله Excretion فى اى سائل سواء urine bile sweat tear saliva
وبيتميز انه بيدى Red discoloration فبتلاقى الـبول احمر و الـعرق كذلك و الـلى بيحط لينسز
هيلاقى لونها احمر شويه فأنت **قول للعيان عشان ميتخضش.**

طيب نقول بقا قصه الـmorphine
ده مسكن وبيحصله excretion ع طريق الـ Liver بيحصله conjugation with Glocuronic acid لمركب اسمه Glu_3 morphine و ده ضعيف و مركب تانى اسمه glu-5 morphine
وده اقوى من الـ morphine نفسه.
الـ Morphine بيعمل CNS depression فبيقلل شغله و بيحسس بالخمول و الدوخة و بيسطل.

الـغريب بقا ان الـ morphine بالـنسبه للحيوانات بينشط فكانوا بيدوه للخيول قبل ما تدخل
الـمسابقات عشان تفوق و تكسب و لان زمان مكنش فيه معامل تحالـيل فكانوا يعرفوا اذا كانت

الـخيول واخده morphine ولا لأ من الـ Saliva الـلى كات بتنزل لان الـمورفين فيها بيبقى زى ما هو بالـظبط و بعدين يحقنوا الـ saliva بالـ Morphine الـلى جواها فى ديل الـفار الـلى بيعمل Spasmفى عضله معينه فيه و بدل ما ديل الـفار بيبقى مجرور وراه على الأرض هيبقىS-shape

Stomach

هنتكلم بقا على الـStomach ، بداية كده لازم نعرف ا الـ morphine بيتاخد IV- IM- SC بس مفيش Oral عشان جزء كبير بيتفقد فى الـ(first pass effect) liver .
الـ Morphine بيحصله excretion عن طريق الـ Stomach بعد ما تاخد الـ Morphine Iv بيوصل عن طريق الـ Blood vessels لـ Stomach و بعدين الـ Intestine و ينزل بعد كده فى الـ Stool
وبالتالى ديه الحالة الوحيدة لو واحد عنده **Morphine toxicity** نتيجه لـ overdose بنعمله **Stomach wash** رغم انه واخد الـ **IV** not orally Morphine.

Bile

الـ Bile و ده اهم جزء ، فيه أدوية بتعدى على الـ liver بس مش بتتكسر و بتنزل زى ما هى فى الـ Hepatic Duct و تروح لـ Gall bladder و بعدين تنزل فى الـ Common bile duct و بتكون unchanged
ومنها تروح للـ Duodenum وهنا قدامها سكه من اتنين، لأما تروح تكمل طريقها و يحصلها Excretion in stool
لأما يحصلها Reabsorption فى الـ Ileum و ترجع تانى لل Systemic circulation و بعدين الـ liver و بعدين الـ Duodenum و هكذا و تفضل تلف فى الـ enterohepatic circulation
و ده طبعا فى الأدوية الـلى ليها Long duration of action ، اشهر دوا بيحصله كده هما الـ**Morphine and rifampicin**

الـنقطه رقم c مهمه اوي ، بيقول ان عندى أدوية بتنزل بخيرها كله بنشاطها كله فى الـ Bladder و الـ Intestine طيب فايدته ايه الـكلام ده؟
علاج الـ Cholecystitis الـتهاب الـمراره _ لان بيبقى شغله متركز فى الـمكان ده.

مكتوب عندكtyphoid carrier و ده يعنى واحد معدهوش اى حاجه لكن لو بيشتغل فى مطعم مثلا هو الـلى هينقل الـعدوى للناس الـتانيه

سؤالـ لو اديت لواحد دوا من اللـى بينزلوا فى الـ Bile عنده Cholecystitis مثلا والـواحد ده عنده مشاكل فى الـ Kidney فيه مشكله؟
اطلاقا طبعا لان الـدوا ملهوش علاقه بالـrenal excretion و ديه من فوائد الأدوية اللـى بتنزل فى الـ Bile .

طيب ايه باقى فوايد الأدوية ديه؟

- نازل Active فى الـ GIT و الـ intestine فبيعالـج مشاكلهم
- الـدوا مش معتمد على الـ Renal excretion
- ليه long Duration of action بسبب الـenterohepatic circulation

اخر حاجة الـlarge intestineالـدوا ينزل فى الـ Stool لاما:
- محصلهوش absorbtion
- او ماشى فى سكه الـ enterohepatic circulation

الـ Sweat gland قليلة الأهمية و مكتوب دوا اسمهRifampicin .

بالـنسبه للـbreast milk
اتكلمنا عليه قبل كده فى الـ Distribution وقولنا ان فيها كل الأدوية اللـى الأقى تركيزهعالـى لاما الـ lipid soluble لان تركيز الـدهون فى الـ Breast عالي، لأما الـ basic و عرفنا ليه الـ Basic بالـذات، لان الـ PH فى الـ acidic Breast milk بالـنسبة للجسم.
وبالـتالـى الـ Alkaline drugs هيحصلهم Ionization and trapping فى الـ Breast milk و مش هيرجعوا تانى.

عرفنا ان مش كل الأدوية اللـى بتاخدها الأم الـحامل مؤذيه للطفل يعنى أدوية الأمساك و الـبرد مفيهاش مشكله لكن الـ Morphine طبعا غلط.
الأم اللـى بترضع الـ Tetracycline غلط على الـطفل لانه هيترسب فى الأماكن اللـى فيها Ca فى جسمه زى الـعظم و يعملهDisfigurment .

الـ Chloramphenicol ده وحش فى الأطفال
عشان مفروض يحصله excretion عن طريق الـ conjugation و لان الـ liver فى الأطفال immatureمش هيعرف يكسره، الحاجة التانية ان الدوا نفسه hepatic microsomal enzymes inhibitor
يعنى بيقلل شغل الأنزيمات اللـى بتكسره و بالـتالـى ميتكسرش و لما يعلى فى جسم الـطفل بيعمل grey baby syndromeاللـى هى ايه بقا؟ مشاكل فى الـ Brain و الـ Respiration و بدأ

يحصله Cyanosis و جلده بقا لونه grey
علاج الـطفل ده انـى لازم اديله **hepatic microsomal enzyme inducer**

الـجزء بتاع الـ Fundamental principles هنسيبه شويه لغاية ما نشوف وضعه ايه فى الـمنهج ولما ناخده قدام شويه هيبقى اسهل.

نبدأ بقى فى جزء الـPHARMACODYNAMIC

والـلى معناها(what the drugs do to the body) وديه تشتمل نقطتين اول حاجه وديه مهمه اوى فى الأمتحان.

الـ mechanism of action والـPharmacological action الـفرق ما بينهم ان
الـ mechanism بيقولك الـدوا اشتغل ازاى
اما بقى الـ Pharmacological action لما اشتغل بالـطريقة دى عمل ايه ودي بتتقسم ل 3 حاجات

- Local action

قطره معينة بحطها eye drops عشان تشتغل فى الـعين وبالـتالـى local معناها فى مكان معين وميوصلش الـ Circulation .

- Systemic action
- Reflex action

زى الـ Noradrenaline الـلى بيعلى الـضغط و بالـتالـى تحس بيه او baroreceptors فتبعت اشارة لل centers نقلل الـ Sympathetic ونزود الـ Bara وبالـتالـى ضربات الـقلب تقل وده مش Systemic ومقدرش اقول عليه Local اسمه Reflex .

الأهم بقى هو الـ mechanism of action

هم كلهم 7 واهم واحدة رقم7 اول واحدة

Physical

ودى فيها احتمالـين

- Adsorption
- osmotic

بالـنسبة للـ adsorption خدناها قبل كدا فى دوا اسمه cholestyramine و charcoal وعرفنا انهم بيمسكوا الـ foreign body عليهم هي فبيتاخدوا لو حد اخد أدوية Local كتير

كتاب الـقسم كاتب Kaolin الـلى بيتاخد للناس الـلي عندهم diarrhea و مشكلة الـ diarrhea ان الـعيان بيدخله Virus او bacteria تاثر على الـ mucosal cells وبالـتالـى مش هتعرف تمتص الـماء والـelectrolytes
نخاف من الـ diarrhea فى الأطفال او لو كانت sever وبالـتالـى بيحصل dehydration and electrolytes
الـ Kaolin بيمسك فى الـ αoxin بتاع الـ bacteria دى فبيعالـجها.

الـطريقه الـتانية **Osmotic** ودى ان الـدوا بيسحب الـماء زى الـ Mannitol الـلى احنا قولنا قبل كدا انه بيتوزع فى 2Compartment ←(intravascular & interstitial)

الـ Mannitol بيحصله filtration بالـ Glomeruli فى الـ Nephron ومش بيحصله بعدها Reabsorptionوبيفضل ماشى فى الـ nephron ويسحب وراه مياه ودا مهم فى علاج الـ **cerebral edema**

الـمثال الـتالـى MgSo4 ماغنسيوم سالفيت (ده لو اختلفت الـ administration بتاعته يختلف الـ action)

لو اتاخد Oral يبقى Osmotic Primitive يخلص الـ intestine من الـ Ca Stool قبل الـعمليات(شربة ملح)
يفضل الـ MgSo4 جوه الـ GIT ويسحب الـمياه وبالـتالـى يزود الـ Bulck بتاعت الـ GIT ويعمل Stretchلل Wall وبالـتالـى Reflex Peristaltic .

2) CHEMICAL

Chelation or Neutralization

اولا NEUTRALIZATION

الـناس الـلى عندها حموضه (Hyperacidity) تلاقى الـ HCl كتير بياخدوا NaHCO3
HCl+NaHco3→ NaCl+ H2Co3، ودا بنسميه Chemical neutralization

الـمثل الأهم هو الـ **Heparin**

1) Anticoagulant
2) High molecules weight

3) مش بيخرج برة البلازما
4) بيشتغل ع الـ coagulation factors
الـ Heparin من اقوى الـ acidic drugs اللى موجوده فى الطب وعليه Electron negative charge

طبعا الدوا ده بيمنع الجلطات لكن فى الجرعه الزياده بيحصل Hemorrhage طيب ايه علاجه!

- لازم توقفه
- لازم ادىfresh blood عشان اعوض الـ Coagulation factors
- الحاجة المهمة Specific antidote يعنى دوا يعادل شغل الـ Heparin عشان يوقفه ولأن الـ Heparin دا acidic وعليه negative Charge اديه دوا alkaline وعليه Positive Charge زى الـSulfate Protamine
دكاترة الشفوى بيحبوا يسموه اسم (Chemical antagonist)

الطريقة التانية Chelation

لو عندى مثلا heavy metal كتير فى جسمى زى مثلا الـ Fe,Cu, As,Hg
لو عندى تسمم باى واحد من دوا وعايز احوله ل soluble non toxic compound احط عليه organic compoundالتفاعل ما بين Organic and heave metal نسميه Chelation
وبيدى ماده Soluble و غير سام تنزل فى الـ Urine .
اهم مثالـ Clinically هو مثال **الحديد**

الحديد ممكن فى حالة الأطفالـ ياخدوه او يبلعوه وفاكرينها حلويات او شيكولاته (Orally) وممكن الكبار لو اتاخد كتير (IV)
وده علاجه desferrioxamine
علاج الـ As او الـHg (dimercaprol)
علاج الـCa^{++} (Sodium Edetate) علاج الـ Copper (Penicillamine)
واكتر مرض بيحصل فيه تسمم بالـ Copper welson لما يترسب فى الـBasal ganglia

3) اعمل inhibition للـ division بتاع الخليه وديه فكرة الـ Anti-cancer drug
4) ليها علاقه بعلاج البكتريا (anti-bacterial drugs)

ازاى الـبكتريا بتصنع الـFolic acid

PABA من الـ folic acid الـبكتريا تقدر تصنع الـRNA /DNA/ Proteins
الـدوا بقى الـلى اسمه Sulfonamide بيصنع اول خطوه الـلى هى تحويل الـ PABA الـىDHFA
فانها توقف شغل الأنزيم الـلي بيعملها Di hydro Synthase وبالـتالـى الـبكتريا مش هتعرف تصنع RNA,DNA طيب ليه الأنزيم ده بالـذات الـلى الـ Sulfonamide وقفه لانه شبه الـPABA

فالأتنين بيحصل بينهم نوع من الـ competitionعلى الـ enzymeتكون الـنتيجة ان الـ enzyme ماعادش بيعمل الـوظيفة بتاعته الـلي هي ان الـPABA يتحول لـلـ di hydro وبالـتالـي مفيش tetraوالـسكة بتقف ,و عشان كدة بيسموه interference with metabolic pathway.

فيه دوا تاني في الـجزئية ديه بيوقف الـ enzymeدة الـلي هو الـdihydrofolate reductase فيه دوا مش لازم تحفظه دلوقتي دلوقتي خالـص اسمه tri methoprine ولما نيجي ناخد الـantibiotics هفكرك بيه تاني هو ملهوش دعوة بالـخطوة ديه هو بيمنع الـdi انه يتحول لـtetra يعني المحصلة واحدة مش كدة .

طيب أنا عايز اسالـ الـناس الـلي لسة فاكرة الـلي عندها خلفية عن الـموضوع من الـ Bio ولا الـmicro ولا الأتنين، هو الأنسان بيبقى نفس الـخطوات ديه، يعني الـبني أدم بيكون الـ folic acid بنفس الـخطوات ديه؟ بالـظبط، هو بياخد ,بياخد ايه بقى؟
بياخدdihydro ويحوله لـtetrahydro يعني الأكل بتاعنا فيهdihydro folic acid أنا بس عايز أعملهactivation بالـdihydrp folate reductese وأحوله لـ tetrahydro folic acid وبعد كدة يكون الـpurines والـقصة ديه.

أنا بقول الـكلام دة ليه بقى فكر كدة في الـسؤالـ ولو ربنا أنعم عليك وهتجاوب يبقى خير وبركة ,مين في الـدوايين دول يعمل في الـبني أدم folic acid deficiency anemia؟
الـ sulfaولا الـtrimethoprine؟
مين في الأنسان ممكن يأثر شوية ويجيب شوية anemia؟
الـtrimethoprine صح، ليه بقى؟
لأن الـ sulfaبيشتغل على حاجة مش موجودة عندي أصلا دة بيشتغل على حاجة موجودة عند الـbacteria فعمره ما هيأثر على الـ mechanismعندي، لكن الـtrimethoprine زي ما وقف الـعملية شوية ممكن ممكن شوية يوقف الـhuman reductase فممكن يقللي الـfolic acid أو

الـactive
يبقى دة بالنسبة للجزء بتاع الـinterference with metabolic pathway.

الطريقة اللي جاية هي طريقة مهمة برضه عندنا في المنهج اللي هي

inhibition of enzymes

الفارما يا جماعة كان في سنة من السنين كدة ان شاء الله يعني مترجعش تاني في سنة كدة كان امتحان الـpharma كله عبارة عن اسئلة ايه مفيهاش ولا اسم دوا، يعني enumerate كام دوا بيعمل كذا واشرح كدة.enumerate مش عارف كام دوا بتعمل side effect ايه واشرح اللي مش عارف ايه
مفيش ولا حاجة جت مباشرة، كان وقتها يمكن من ضمن الأسئلة اللي كانت مشهورة أوي enumerate أربع أدوية acting by enzyme inhibition واختارلك واحد فيهم وقول الـ therapeutic uses يعني أي حاجة ممكن أكون حافظها، بس البداية بقى كل الأسئلة عبارة عن تجميعات طبعا في أخر السنة هيكون عندك مليون مثل بس مبدئيا كدة من ضمن الطرق المهمة لشغل الأدوية انه هو يكون بيشتغل بالـ enzyme inhibition

قبل ما أقولهملك بس احنا عندنا نوعين من الأدوية بيشتغلوا by enzyme inhibitionواخدنا الكلام دة زمان في الـ Bio فيه أدوية اسمها reversible enzyme inhibitors مقصود بيها ايه؟

يعني بقولك الـ enzymeالفلاني دة reversible enzyme inhibitor,معناها؟ هيوقف الـenzyme شوية وبعد كدة الـenzyme يشتغل لما الدوا يتكسر بقى ولا ايه يرجع الـ enzyme دة شغال.

وفيه عندنا أدوية irreversible enzyme inhibitors أقولك مثل مشهور أوي تسمع عن حاجة اسمهاcholine esterase؟
الـenzyme اسمه choline esterase؟ أكيد نسمع مش كدة.
اللي هو بيكسرacetyl choline صح .

طيب فيه عندنا مجموعة أدوية اسمها anticholine esterase مجموعة حلوة كدة في الـautonomic وهتتذاكر زي الفل .هتشتغل ازاي ديه؟
anti choline esterase يعني بتمنع بتمنع الـenzyme اللي بيكسرacetyl choline يبقى كل شغلها قائم على انها تعمل ايه؟

تحافظ على الـendogenous acetylcholine يفرز، وميتكسرش فيبتدي لما يكتر يشتغل
عشان كدة بيسموها indirect مقلش انها مباشرة.

فيه مجموعة منهم اسمها reversible هنسمع عن الـphysostigmine والـ neostigmine
وأسامي حلوة كدة، الأدوية ديه are reversible anti choline esterase أنا فهمت كدة
المقصود ايه، هاخد الدوا هيمسك في الـ choline esterase يعطل شغله شوية، ولما الدوا يتكسر
الـenzyme يرجع يشتغل تاني صح يبقى ديه reversible

فيه مجموعة تانية بقى اسمها **irreversible anticholine esterase**

سموهاorganophosphorus compounds
الـ irreversibleيعني معناها ايه؟
بالظبط اللي هي الحاجات اللي بتعمل التسمم ,يعني أنا أخدت الدوا دة أو المادة ديه مسكت في
الـenzyme ومسكت فيها بعد شوية بـ covalent bond
ايه رأيك فيها في الكيميا ديه؟
الـ covalent bond ديه معناها ان هم الأتنين بقوا حاجة واحدة، معناها ان الـenzyme دة عمره
ما هيرجع يشتغل تاني الـ enzymeاللي مسك فيه الـ organophosphorus الـ enzyme دة
اتدمر.
طب امتى أرجع أكسر الـ acetyl choline أنا معنديش الـ enzyme امتى يرجع جسمي يكسر
الـacetyl choline؟
هل يعتبر في يوم من الأيام هرجع أكسر الـacetyl choline؟
عمره ما هيشتغل .أمال امتى أرجع اكسر؟
صح لما أعمل synthesis of new enzyme,لما جسمي يكون enzymeجديد مفيهوش مشكلة الـ
inhibitionاللي قلنا عليها.

يبقى دة الأمثلة كدة لأدوية بتعمل enzyme inhibitionعرفنا الـ anticholine esterases
وعرفنا ان فيه منهم reversible زي الـphysostigmine وفيه منهم irreversible.

فيه مثل مشهور جدا .فاكرين لما اتكلمنا امبارح عن الـtheophylline؟
مش فاكرين .أول امبارح ,يعني ايه theophylline؟ برضه
طيب theophylline كدة أفكرك دوا كان بيتاخد في علاج الـbronchial asthma وكان
مشكلة الـtheophylline ان الفرق ما بين الـtherapeutic plasma level والـ toxic level
قليل.

وأفكرك برضه لما قلتلك ان فيه عيانين bronchial asthma بياخدوا theophylline وبيجيلهم ساعات chest infection والدكتور بيكتبلهم antibiotic اسمه erythromycin موصلتش لسة؟
erythromycin→ one of the hepatic enzyme inhibitors
ها ايه الأخبار بقى؟
أنا كنت باخد theophylline مفيش مشكلة تمام, أخدت معاه erythromycin جالي تسمم من الـ theophylline ليه بقى؟ الـ erythromycin هبط الـ enzymes اللي بتكسر الـ theophylline صح فبدأ يدخل في toxic level

How to prevent?

أنا دكتور كويس؟ وعملت الأتنين قلل جرعة الـ theophylline زي بالظبط بالظبط دوا اسمه aminophylline مكتوب عندك في الكتاب دة مكتوب عندك في الـ enzyme inhibitors
aminophylline مش كدة، أخوه .
بيشتغلوا بنفس الطريقة بيعملوا inhibition لـ enzyme اسمه phosphodiesterase بس افتكر كدة ان الـ amino والـ theophylline طريقة شغلهم مش في الـ receptors ولاا على الـ cell membrane ولا أي حاجة من اللي انت سمعتها .هو طريقة شغل enzyme معين
الـ PDE enzyme معروف اسمه phosphodiesterase

الـ action أو الطريقة اللي بعد كدة اللي هي الـ action on ionic channel

بيكون الدوا بيشتغل على ion channel، انتم أكيد فاكرين الـ physiology فيه ion channel بيعدي sodium مش كدة، وفيه بيعدي potassium وفيه بيعدي chloride وفيه calcium
كل ion من الـ ions ديه له specific channel

خلينا في الـ SODIUM حاجة PHYSIOLOGY مش PHARMA

لما يكون عندك excitable tissue كدة، يعني nerve, skeletal muscle, smooth muscle
أي حاجة من اللي بيسموها excitable
امتى بيحصلها excitation؟
لما يحصل influx of sodium لما تتفتح الـ sodium channel ويبتدي الـ sodium الكتيير برة دة يدخل عن طريق الـ sodium channel
يحصل دة action potential لو ديه خلية عصبية، كأن تيار كهربا مشي فيها، صح مش خدنا الكلام دة في الـ Physiology

طيب أنا بقى عندي مجموعة أدوية اسمها local anesthetics

local anesthetics ←يعني أدوية بتتاخد عشان أعمل بيها تخدير موضعي
عارف بيشتغلوا ازاي؟
بيقفلوا الـsodium channel
فكر فيها كدة هو الـnerve دة كان بيمر فيه الأشارة العصبية لما الـsodium يدخل يعني لو أنا شكيت نفسي كدة بدبوس بحس بالـpain لأن الـstimulus دة خلى الـsodium channels تفتح والـsodium عمالـ يدخل، و action potential الحد ما احس بالـpain
لو قفلت الـsodium channel أو بمعنى أصح قللت الـsodium influx يبقى أنا وقفت خلاص مش هيبقى فيه impulse يبقى ديه طريقة سهلة أوي اسمها local anesthesia او block of sodium channels

بيقولوا عليها في كتب الفارما الـ membrane stabilization
يعني الـmembrane دة بقى stabilized يعني مبقاش يعدي الـ sodium channels الـلي بتعمله impulse
احنا قلنا كدة لو تحب تعرف الـlocal anesthetics أخرهم caine وبرضه عشان تبقى شاطر أوي الـ local anesthetics بتدخل جوة الـخلية وتقفل الـ sodium channel from the inner side of the membrane
فاهم قصدي؟ يعني الـدوا مش بيقعد على سطح الـخلية من برة ويقوم مانع الـ sodiumانه يدخل، لأ دة لازم يخترق الـcell membrane ويدخل الـ cellمن جوة ويقوم قافل الـ cell membrane من جوة، ديه برضه حاجة very specific في الأدوية دية

قلتلهم الـصبح فيه مثالـ تاني كدة حاجة اسمها **calcium channel blockers**
فاكرين دوا اسمه verapamil هو احنا سمعنا اسمه في حاجة غريبة كدة، سمعنا اسمه في حاجة فوق الـبيعة كدة حاجة ملهاش لازمة أصلا.
كان عندنا مشكلة في خلايا الـسرطان ان الـدوا لما بيدخل جواها كان بيطرد بحاجة اسمها p- glycoprotein
فلقينا الـ Verapamil بيـ inhibit الـp glycoprotein فبدأوا يدوه مع دوا الـسرطان عشان يزود الـ verapamil
هو دة أصلا مش شغلته الـ verapamil أصلا دوا بيعاج ضغط، وبيعالـج ذبحة، وبيعالـج arrethmia
الـVerapamil وكل مجموعة الـ calcium blockers بيقفلوا، تفتكر بيقفلوا ايه؟
Calcium channel مش كدة؟ اسمهم calcium channel blocker ههههه

والله ساعات السؤال من كتر الـ stress أقول الـ mechanism of action of calcium
channel blockers بيشتغلوا ازاي تلاقي فيه لغبطة .
هم اسمه calcium channel blockers بيقفلوا الـ calcium channels
وبرضه بيقفلوها زي كدة لازم يعدوا الـ cell membrane ويعدوا جوة الخلية ويقفلوا
الـ calcium channel from the inner side of the cell membrane
دة بالنسبة للـ action على الـ ion channels

الـ action الأخير بقى اللي هو action على الـ receptors

احنا طبعا الصبح عشان الناس كانت حالتها صعبة أوي فمقدرناش نطول بس بدأنا نتكلم كلمتين
بدأيين كدة عن ايه هو الـ receptor، ومين بيمسك في الـ receptor
فاسترخي كدة وسيب الكتاب وفكرني بيه، هو يعني ايه كلمة receptor ديه؟
ومتقوليش مستقبل لأن الجو مش مستحمل يعني هههههه.
يعني ايه receptor عبارة عن protein صح الـ receptor عن protein نقول عليه
specific macroprotein يعني ليه شكل مخصوص كدة وهو protein حجما كبير الـ receptor
موجودة فين في الخلية؟ فيه cell membrane receptors
وفيه intracellular receptors سواء cytoplasmic أو nuclear

طيب فاكرين بقى فيه definition كدة حاجة اسمها ligand

Ligand دة اي مادة تقدر تمسك في الـ receptor كويس.
أي حاجة تقدر تـ bind للـ receptor يبقى اسم المادة ديه ligand الـ ligand له كام احتمال؟
احنا قلنا الـ ligand دة حاجة مسكت في الـ receptor يبقى فيه كام احتمال؟
تلاتة، يا اما الله ينور عليك يا اما الـ ligand دة يكون hormone
يا اما يكون neurotransmitter ← dopamine & noradrenaline & acetylcholine
وكل العالم ديه يا اما يكون pharma بقى يا اما يكون drug

طيب احتمالأت بقى الدوا يقدر يمسك في الـ receptor تلات احتمالأت.
أي دوا يمسك في الـ receptor جايز الدوا يتسمى agonist
الكلام دة على فكرة لما تيجي تحسبه بدرجات ملهوش أهمية أوي، سؤالين تلاتة في الـ mcq
وانتهى الموضوع.

لكن لو مفهمتوش دلوقتي هتقعد طول السنة مش مبسوط، أنا عايزك السنة دي مبسوط ان شاء الله .
Agonist دة

احتمال antagonist دة التاني، ساعات نسميها blocker عادي.
وحاجة كدة بين البينين حاجة كدة ما بين دة وما بين دة، نقول عليها partial agonist فيه بعض الكتب تسميها partial antagonist لكن احنا بنسميها partial agonist

ايه بقى الموضوع دة؟
امتى أقول على الدوا agonist وامتى أقول عليه antagonist وامتى أقول عليه partial agonist؟
فيه تلات خواص هم اللي بيحددوا الدوا دة هيشتغل ازاي.

أول خاصية حاجة اسمها الـAFFINITY

Affinity معناها ايه؟ أقولك الـ ligand الفلاني دة عنده affinity معناها ايه؟
معناها the ability to bind بس كدة قدرته انه يمسك في الـ receptor ديه كدة اسمها affinity كويس.
هو ايه اللي بيخلي الـligand يمسك فيreceptor معين يعني اشمعنى الـ adrenaline يحب الـ beta والـ alpha ميمسكش في حاجة تانية؟
اشمعنى الـ acetyl choline يمسك في الـ muscarinic والـ nicotinic ميمسكش في الـ alpha والـ beta اشمعنى؟
صح شكل الـreceptor وشكل الدوا.

فاكرين حاجة اسمها الـlock and key theory؟
يعني لو افترضت معاك ان شكل الـ receptor عامل كدة حفرة كدة على الـ cell membrane الدوا اللي يمسك فيه يبقى عامل كدة صح؟ عشان يحصل fitting ما بين الأتنين الـ affinity موجودة في كل حاجة.
يعني الـ agonist يعرف يمسك والـ antagonist ليه affinity يعرف يمسك و الـ partial agonist يعرف يمسك، يبقى مفيش فرق بين التلاتة بالنسبة لخاصية الـaffinity

تعالى بقى للخاصية نمرة اتنين حاجة اسمها الـefficacy

يعني الـ intrinsic activity يعني يا ترى الدوا بعد ما مسك في الـ receptorغير نشاط الخلية ولا لأ **غير نشاط الخلية ولا معرفش يعملها** .اذا كان بيغير نشاط الخلية يبقى اسمه agonist
اذا كان بيغير نشاط، مقصود بيها ايه كلمة نشاط اللي أنا عمالـ أقولها ديه؟ بيغير نشاط ديه مقصود

بيها ايه؟
يا اما بيـ activate يا اما بيـ inhibit؟ مش كدة، هو دة الـتغيير في الـنشاط.

هقولك مثل عشان متتلخبطش، الـ adrenaline بيشتغل على receptor اسمه الـ beta هنتكلم ان شاء الله عنه كتيير بعد كدة.
بس مبدئيا كدة الـ adrenaline بيتصنف على انه agonist للـ beta receptor
لما الـ adrenaline يمسك في الـ beta receptor بتاعت خلايا الـقلب ينشطها، لما الـ adrenaline يتحد مع الـ beta receptor بتاع الـcardiac cells يزود كل حاجة في الـقلب
ولما الـ adrenaline يمسك في الـ beta بتاعت الـ intestine يهبطها، يقلل الـ contraction بتاعها .

الـ adrenalinفي الـحالـتين ايه؟ agonist صح، ليه؟
ليه صنفته agonist؟
عمل affinity ليه affinity عرف يمسك في الـ receptor بتاع الـ cell ديه
وعمل change سواء ايجابا أو سلبا، فاهمين يعني ايه قصدي؟

الـخاصية الـتانية في الـ agonistاسمع كلامي كدة

RAPID RATE OF ASSOCIATION AND DISSOCIATION.

يعني ايه؟ خير الـلهم أجعله خير كدة rapid rate. يعني ايه association؟
ان الـدوا يمسك في الـ receptorصح، وخلي بالـك الـلحظة الـلي بيمسك فيها الـدوا في الـ receptor هي الـلي بيحصل فيها الـeffect.
لو فضل قاعد، يعني لو فضل مسك كدة وفضل قاعد ولا هيحصل حاجة هو الـلحظة بس الـلي بيمسكوا فيها في بعض كدة هي الـلي بتدي نتيجة.

الـ agonist فيه ميزة انه بيمسك بسرعة والأهم من كدة rapid rate of dissociation
طيب ليه ديه حاجة مهمة وليه ديه ميزة في الـagonist؟
أه بالـظبط كدة لو تخيلت معاك رسمة بدائية كدة، أدي ديه أي خلية مثلا cardiac muscle
وعليها beta receptorsعدد الـ beta receptors اقل بكتيير اوي من عدد الـ drug molecules عدد الـ receptors الـمتاحة اقل بكتيير جدا جدا من عدد الـ adrenaline الـلي ممكن يشتغل، تخيل بقى لو كل molecule جه مسك في الـ receptor وريح؟
يبقى كام molecule بيشتغل؟

الأربعة مش كدة، طب لو جه مسك وساب هييجي واحد تاني يمسك ويسيب، وييجي هو نفسه يمسك تاني ويسيب، يبقى كل ما كان بيمسك بسرعة والأهم منها بيسيب بسرعة، كل ما زاد الـ effect بتاع الدوا، فهمتم قصدي ايه يا جماعة؟

يبقى خلي بالك ان في لحظة من اللحظات الدوا مع الـ receptor هيبقوا كلهم حاجة واحدة يسموه في الكتب Drug-receptor complex هي ديه اللحظة اللي بيحصل فيها الـ response وبعدين كل واحد يروح لحاله بقى الـ receptor لوحده والـ drug لوحده كل ما كان فيه rapid rate of association والأهم الـ dissocaition يبقى الـ response بتاع الدوا أعلى عرفت الفكرة؟

قل لي بقى خواص الـ agonist على بعض كدة؟ مش كتير مش كدة، هم تلاتة ايه خواص الـagonist؟

Affinity يعرف يمسك في الـ receptor.
Efficacy يعني
. change the cell activity either stimulation or inhibition
ونمرة تلاتة Rapid rate of association and dissociation .

@cطيب تعالى نبص بقى على الـ,antagonist
يعرف يمسك في الـ receptorولا ميعرفش؟
يعرف ,كله بيعرف يمسك الـ affinityبتاعت كله.
بس لما يمسك في الـ receptorاسمع كدة الجملة ديه .It has zero efficacyيعني؟
ميعملش اي حاجة في نشاط الخلية .والميزة .....مش الميزة الصفة التالتة :slow rate of associationوالأهم منها .slow rate of dissociationفكر فيها كدة أنا بعمل ايه بالـantagonist؟
بدي دوا يمسك في الـreceptor ويفضل قاعد معاه وميعملش effect تمام أنا باخده عشان أمنع الـeffect of agonist لكن الـantagonist في حد ذاته ملهوش أي قيمة كل الفكرة اني بمنع بيه الـ effect بتاع الـagonist

أجيبلك مثال عيان عنده ضربات قلب عالية و الـ adrenaline عنده شغال والـ tachycardia شغاله عنده
اديله propranolol طالما lol يبقى beta blocker عمل ايه بقى؟
مسك في الـ beta وقعد صح.

بيجي الـ adrenaline يشتغل ميعرفش يشتغل، أخبار الـheart rate ايه؟ قلَ هل هو قَل من الـ propranolol مباشرة؟
لأ هو كل الفكرة ان أنا منعت عنه وصول الـadrenaline

ايه بقى الـPARTIAL AGONIST؟

الـ partial agonist دايما نقول عليه كدة بين البينين.
هو ليه affinity تمام، الـefficacy بتاعه في معظم الكتب يتقالـ عليه moderate efficacy
Moderate المقصود بيها ايه؟
فكرني كدة الـ agonist كانت الـ efficacy بتاعته ايه؟
عالية والـantagonist؟ zero
يبقى هو moderate المقصود بيها ايه؟ بين البنين ههه ما أنا عارف اللي هو ايه بقى؟
مهواش صفر زي الـ antagonist ومهواش عالي زي الـ agonist صح، بس بيعرف يعمل تغيير في النشاط .

طيب الـ character الأخير في الـ partaial agonist بنقول عليه
moderate to slow rate of association and dissociation

Slow خليها slow عشان يبقى كلامنا مفهوم، يعني بيسيب الـ receptorعلى مهله.
يعني امتى أستعمله ان شاء الله؟ ايه فكرة ان أنا أدي partial agonist؟
عايز أمنع الـagonist طب ايه الفرق بينه وبين الـantagonist؟ ما دة بيمنع ودة بيمنع؟
ان الـ antagonistعمره ما هيعمل حاجة، لكن الـpartial agonist هيعمل تغيير في الأول لكن بعد شوية هيُعامل معاملة الـ antagonist الله ينور عليكم.